Aus der Privatklinik Bellevue, Yverdon
(Dir.: Dr. Marcel Roch)

Zur Frage der für die Insulinkomadosis maßgebenden Faktoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Marcel Tschudin
von Waldenburg (Baselland)



1951

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. F. Georgi

Tag der Promotion: 2. März 1951



Sonderdruck aus «Confinia Neurologica», Vol. 11, Nr. 6

Einleitung[1]

Im Rahmen der psychophysischen Korrelationen bei endogenen Psychosen spielt das Insulinproblem eine wichtige Rolle. Seit der 1933 von *Sakel* angegebenen und von ihm an der Wiener Klinik weiterentwickelten Insulinbehandlung Schizophrener benutzt man bekanntlich diese Therapie zur Bekämpfung von Geisteskrankheiten und Toxikomanien in großem Maßstab. Die intensive Insulinkur kombiniert mit Cardiazol- oder Elektroschocks im letzten Drittel der Behandlungsperiode hat jedenfalls den Prozentsatz der Remissionen bei endogenen Psychosen im Vergleich zu den spontanen Besserungen wesentlich erhöht (*Chapuis*, *Georgi*, *Müller* und andere).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, die für das tiefe Koma nötigen Insulinmengen zu überprüfen, um möglicherweise Beziehungen zu Geschlechts-, Alters-, Gewichts- oder Konstitutionsfaktoren zu finden.

Derartige Zusammenhänge waren in bezug auf Geschlechts- und Altersfaktoren hinsichtlich bestimmter Eigenschaften des menschlichen Blutes längst bekannt. So ist unter anderem der Hämoglobingehalt sowie die Erythrozytenzahl bei Männern durchschnittlich größer als bei Frauen. *R. Levi* konnte mit Hilfe des von *Bennhold* beschriebenen Farbstoffbindungsvermögens deutliche Geschlechts- und Altersunterschiede im Verhalten der feindispersen Eiweißphase des Blutserums aufzeigen. Im gleichen Sinne sprechen

[1] Herrn Prof. Georgi danke ich auch an dieser Stelle für den Hinweis auf das Thema und für mannigfache Ratschläge bei der Bearbeitung. Desgleichen fühle ich mich auch Herrn Dr. Levi (Privatklinik Bellevue, Yverdon) verpflichtet, der mich bei der Sammlung und Sichtung des Krankengutes in freundlicher Weise unterstützte.

auch Untersuchungen mit der *Abderhalden*schen Reaktion (*R. und E. Abderhalden*) und Arbeiten von *Farkas*, *Koeppel* und andere.

Nachdem durch die Untersuchungen *Kretschmers*, namentlich durch sein Werk «Körperbau und Charakter», die Konstitutionsforschung auf moderner Grundlage neue Impulse erhalten hatte, wurde ganz allgemein den Affinitäten nicht nur psychischer, sondern auch körperlicher Erkrankungen zu bestimmten Konstitutionstypen auf breiter Basis nachgegangen (*Catsch* und andere). Danach sollen Astheniker unter anderem zur Ulcuskrankheit, Pykniker eher zu Diabetes, Arteriosklerose oder Steinbildung neigen. *Hirsch* fand Unterschiede in der Blutzuckerkurve bei Glukosebelastung. Pykniker und Athletiker wiesen ein schnelles Ansteigen sowie langsames Absinken des Blutzuckerspiegels auf. Bei den ersteren ging das Ansteigen noch schneller, das Absinken noch langsamer vor sich. Die Leptosomen zeichneten sich hingegen durch flache Kurven mit langsamem Ansteigen und raschem Absinken aus. Auch im Erreichen der Ausgangswerte bestanden charakteristische Differenzen. Sie wurden tiefer nach unten überschritten als diejenigen der Athletiker und Pykniker.

Bei Sympathikusreizversuchen fand *Kuras* ebenfalls deutliche Konstitutionsunterschiede. Er verwendete als Test intravenöse Sympatolgaben. Die Pykniker zeigten dabei flache Blutdruckkurven. Die maximale Blutdrucksteigerung wurde nach etwa 120 Sekunden erreicht, und die Amplitude lag weit unter derjenigen der Astheniker. Bei den Athletikern zeigten sich die höchsten Blutdruckwerte schon nach 90 Sekunden, ihre Amplitude war deutlich höher. Die größte Steigerung beobachtete *Kuras* aber bei Leptosomen mit durchschnittlich 25 mm Hg. Sie war doppelt so groß wie diejenige der Pykniker. Auch hinsichtlich der Erreichung der Ruhewerte wurde die kürzeste Frist bei Pyknikern, die längste bei Leptosomen gemessen. Im gleichen Sinne sprechen auch die Insulinreizversuche *Winklers*, der mit 15 Einheiten Altinsulin bezeichnende Blutzuckerkurven erhalten konnte. Die meisten Pykniker zeigten nach anfänglichem Absinken eine kräftige Erhöhung des Zuckerspiegels, die den Ausgangswert gewöhnlich erheblich überschritt. Die Leptosomen hatten flachere Kurven mit früher einsetzender Senkung und nur geringer Blutzuckererhöhung. Die Athletiker verhielten sich ähnlich wie die Astheniker.

Andere Unterschiede im Verhalten der Blutzuckerkurve fand *Mall* bei Verabreichung von Schilddrüsen- und Nebennierenrindenpräparaten. Mit dem Thyreoideapräparat Elityran zeigten die Pykniker eine Tendenz zur Erhöhung, die Leptosomen das Gegenteil.

Die Athletiker lagen mit komplizierten, zum Teil zweizipfligen Kurven in der Mitte. Mit dem Nebennierenrindenpräparat Cortidyn zeigten die Pykniker eine Blutzuckersenkung, die Leptosomen eine Erhöhung und die Athletiker wiederum komplizierte Kurven.

Mall untersuchte weiterhin die Eiweißappetenz verschiedener Körperbautypen. Er setzte den Versuchspersonen eine Speisekarte vor, aus der sie ihre bevorzugten Nahrungsmittel auszuwählen hatten. Dabei zeigte sich bei 41 Pyknikern, 41 Leptosomen und 32 Athletikern ein auffallend hohes Eiweißbedürfnis, bei den Pyknikern mit geringer Neigung für fetthaltige Speisen. Die Leptosomen verhielten sich darin gerade umgekehrt, und die Athletiker zeigten das größte Bedürfnis für Kohlehydrate, was bei ihrem vermehrten Bedarf an Muskelbrennstoff ohne weiteres verständlich wäre. *Mall* hat dann weiterhin die antitryptische Kraft des Blutes geprüft und gefunden, daß sie bei Pyknikern am niedrigsten, bei Leptosomen am höchsten ist. Einen gleich hohen Trypsingehalt des Blutes angenommen, würde das heißen, daß Pykniker eine höhere Eiweißverbrennung haben müßten als Leptosome oder Athletiker. Diese Annahme würde die erhöhte Eiweißappetenz erklären. *Mall* hat darauf den Bluteiweißspiegel bei je zehn verschiedenen Konstitutionsvertretern bestimmt, da er annahm, daß sich eine erhöhte Eiweißverbrennung in niedrigerem Serumeiweißgehalt ausdrücken würde. Er hat dies an seinem Untersuchungsmaterial bestätigt gefunden. Weiterhin stellte er bei Pyknikern eine durchschnittliche Leukozytenzahl von 6688, bei Athletikern 8050 und bei Asthenikern 8960 fest. Er kommt daher bei der zusammenfassenden Betrachtung seiner Ergebnisse zu der interessanten Hypothese, daß zum Beispiel die Infektionsabwehr der Leptosomen mehr zellulär, diejenige der Pykniker mehr humoral zu denken wäre.

Ebenso spielt das Konstitutionsproblem bei der Prognose verschiedener Krankheiten eine wichtige Rolle. So konnte *R. Levi* zeigen, daß Pykniker zum Beispiel beim Herzinfarkt mit einer besseren Prognose rechnen dürfen und weniger schnell zum Sekundenherztod neigen als Leptosome.

Von besonderem Interesse ist im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit die Veröffentlichung von *Winkler*, der an Hand statistischer Untersuchungen zu beweisen suchte, daß die Komadosis bei der großen Insulinkur für Pykniker am größten, für Leptosome am geringsten ist. Die Gewichtsverhältnisse würden nach den Untersuchungen von *Winkler* dabei nebensächlich sein. Diesen, wie wir noch sehen werden, recht komplexen Problemen, wurde, wie schon

eingangs erwähnt, an Hand des uns zur Verfügung stehenden Krankengutes nachgegangen.

Unter den vielen hundert Patienten, die in den Jahren 1940 bis 1949 einer großen Insulinkur unterzogen wurden, wählten wir zunächst, unserer Fragestellung entsprechend, lediglich jene Fälle aus, bei denen es sich um typische Vertreter der verschiedenen Konstitutionstypen handelte (80 Personen). Bei weiteren 27 Patienten handelt es sich um kürzlich behandelte Kranke, die als Mischtypen lediglich aus statistischen Gründen zur Abklärung der Frage der Geschlechtsunterschiede hinzugenommen wurden.

Methodik:

Was die große Insulinkur anbetrifft, so verstehen wir darunter die Verabreichung immer größerer Hormongaben (stets 10 Einheiten mehr pro Kurtag), die bis zu dem durch Hypoglykämie hervorgerufenen, tiefen Koma geführt wird. Durch die starke Senkung des Blut- und Gewebszuckerspiegels wird der Stoffwechsel der Gehirnzellen so gebremst, daß Bewußtlosigkeit und schließlich Arreflexie auftritt.

Praktisch beginnt man mit einer Einspritzung von 10 Einheiten Insulin (i. m.) um 7 Uhr morgens und steigert die Insulinmenge täglich je nach Verträglichkeit, bis sich zuletzt zwischen 11 und 12 Uhr die Zeichen des Komas einstellen. Dabei müssen selbstredend Puls, Atmung, Wärmeabgabe und Cornealreflexe ständig kontrolliert werden, um rechtzeitig die Kur zu unterbrechen. Der Zeitfolge nach kann man etwa folgende quantitative Bewußtseinsveränderungen feststellen, bis das tiefe Koma erreicht wird:

1. Somnolenz.
2. Schlaf. Die Patienten sind aber noch weckbar.
3. Beginnende Bewußtlosigkeit mit leichtem Schwitzen und Heißhungergefühl. Gewöhnlich beginnt nun die motorische Enthemmung mit Zittern und eventuellen starken motorischen Erregungszuständen («Aktivation»). Die Patienten reagieren unter Umständen noch auf Anruf, geben sich aber keine bewußte Rechenschaft davon.
4. Sopor. Die Patienten reagieren nicht mehr auf Anruf und sind bewußtlos. Reflexe erhalten (im 3. und 4. Stadium treten auch pathologische Pyramidensymptome auf).
5. Koma. Tiefe Bewußtlosigkeit mit Verschwinden vor allem der Cornealreflexe.

Es versteht sich von selbst, daß die psychomotorische Enthemmung von leichtem Zittern bis zu bedrohlichen Atmungskrämpfen alle Übergänge in sich einschließt und auch noch nach der Kurunterbrechung vorübergehend wieder auftreten kann. Der «Aktivationsbeginn» stellt einen gut bestimmbaren Punkt der Insulinkur dar und wird gewöhnlich im letzten Kurabschnitt für den Cardiazolschock abgewartet (*Georgi*). Sobald das tiefe Koma erreicht ist (durchschnittlich nach etwa 4½ Stunden), wird die Kur unterbrochen. Nachdem die Cornealreflexe zum mindesten abgeschwächt sind, wird eine Zuckerlösung (100 g mehr Zucker als E. Insulin) mittels Magensonde verabreicht. Erwacht der Patient nach 20 Minuten nicht, so stimuliert man mit Coffein, Cycliton, eventuell mit Adrenalin zur Zuckermobilisierung usw. Ändert sich der Zustand des Bewußtseins nach weiteren 10 Minuten nicht, so wird 30prozentige Glukoselösung intravenös gespritzt (siehe auch *Berenstein* und *Levi*, *Zimmermann* und andere).

Zur Schonung der Venen empfiehlt es sich, hinterher 20 ccm physiologische Kochsalzlösung folgen zu lassen. Die für eine große Insulinkur nötige Komazahl liegt im Durchschnitt zwischen 30 und 40. Jeden siebenten Tag wird ein Ruhetag eingeschaltet und die Patienten jede Woche gewogen. Der Urin wird ebenfalls alle acht Tage auf Eiweiß und Zucker untersucht. Während der Kur verbleibt man bei der empirisch gefundenen, therapeutischen Komadosis, solange sie ein tiefes Koma garantiert. In der Regel muß man aber die Insulinmenge mit Fortschreiten der Kur der Veränderung der Reaktionslage des Patienten anpassen. Manchmal ist die Dosis zu steigern, manchmal dagegen zu senken, um eine gleichmäßige Komatiefe zu erhalten.

Es besteht kein Zweifel, daß diese aktive Behandlungsweise nicht ungefährlich ist. Zu vermeiden ist vor allem das sogenannte verlängerte Koma, bei dem die Patienten trotz Zuckerverabreichung mit der Magensonde, trotz Stimulation und intravenöser Glukosegabe nicht aufwachen und sogar ad exitum kommen können. Diese bedrohlichen Erscheinungen, die zu einer protrahierten, tagelangen Bewußtlosigkeit führen können, sollen nach *Müller* auf Sensibilisierung, nach *Berenstein* und *Levi* auf Ermüdungserscheinungen im weitesten Sinne zurückzuführen sein. Diese «Sensibilisierung» zeigt sich übrigens auch klinisch in folgendem Phänomen: Die Patienten kommen nicht erst nach 4 Stunden, sondern schon sehr viel früher ins tiefe Koma. Diese Erscheinung ist eine absolute Indikation zur Senkung der Insulindosis um die Hälfte. Man kann dieser «Sensibilisierung» durch Gaben von Adenosintriphosphorsäure begegnen (*Berenstein* und *Levi*). Seit Anwendung dieser prophylaktischen Maßnahmen hat sich in der Klinik Bellevue kein verlängertes Koma mehr eingestellt. Dies ist um so wichtiger, als man sich nicht mit ungenügenden, kleinen Insulindosen begnügen wollte, da die Zahl der Behandlungserfolge sonst abnimmt, wie *Chapuis*, *Georgi*, *Müller* und andere gezeigt haben.

Eigene Untersuchungen[2]

Die Gesamtkomazahl aller Patienten sowie die durchschnittliche Komazahl pro Kur sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

TABELLE 1

	Gesamtkomazahl	Koma pro Kur
52 Männer	1823	35
55 Frauen	1911	35

Wir ersehen aus der Tabelle 1, daß die Insulinkuren unseres Krankengutes sowohl für Männer als auch für Frauen durchschnittlich gleich lange gedauert haben.

Weiterhin haben wir die Tageskurdauer, das heißt den Zeitraum von der Insulineinspritzung an gerechnet bis zum Erlöschen der Cornealreflexe, zusammengestellt (Tabelle 2).

[2] Das gesamte Tabellenmaterial konnte aus Platzmangel nicht zum Abdruck gelangen, steht aber zur Einsicht gern zur Verfügung.

TABELLE 2

Durchschnittliche Tageskurdauer bei Männern und Frauen

	Zahl	Kurdauer bis zur Unterbrechung
Männer	52	268 Minuten
Frauen	55	261 Minuten

Ferner hat uns die Frage interessiert, ob zwischen Männern und Frauen eine Differenz in bezug auf die für das tiefe Insulinkoma nötige Hormonmenge existiert. Dabei fanden wir bei unseren 107 Patienten, daß Männer im Durchschnitt 168 Einheiten, Frauen aber nur 128 Einheiten (das heißt nur 76% der von den Männern benötigten Dosis) zur Erreichung des tiefen Komas benötigten. Dies konnte aber insofern ein Trugschluß sein, als ja das Körpergewicht hierbei nicht berücksichtigt wurde. Zu diesem Zweck wurde das *mittlere Kurgewicht* (Wägung wöchentlich) ausgerechnet, und zwar für die Zeit, während welcher der jeweilige Patient ins Koma kam. Wenn wir nunmehr die *durchschnittliche Komadosis* berechnen und sie auf das mittlere Kurgewicht beziehen, so gelangt man zu dem in Tabelle 3 zusammengestellten Ergebnis.

TABELLE 3

Für das tiefe Koma nötige Durchschnittsdosis bei Männern und Frauen

	durchschnittliche Komadosis pro kg Körpergewicht
Männer	2,39 Einheiten pro kg Körpergewicht
Frauen	2,20 Einheiten pro kg Körpergewicht

Der vorher erhebliche Unterschied zwischen Frauen und Männern sinkt von 24% auf 8% und wird nunmehr statistisch irrelevant. Rechnerisch ist die Komadosis bei Männern wohl noch etwas höher; der Unterschied fällt aber in die Fehlergrenze.

Um mit größtmöglicher Sicherheit weitere Fehlerquellen auszuschließen, wurde noch folgendermaßen vorgegangen: Da die Komadosis beim einzelnen Patienten während der Kur öfters große Oszillationen aufweist — man denke nur an die sogenannte Sensibilisierung, bei der man die Komadosis auf die Hälfte senken muß und die Patienten trotzdem oft noch ins tiefe Koma kommen —, haben wir unsere Fälle in zwei große Gruppen aufgeteilt, um statistisch noch genauere Ergebnisse zu erhalten. Die erste Gruppe umfaßt diejenigen Patienten, bei denen die Komadosis während der ganzen Kur niemals mehr als um 50 Einheiten variierte. Diese Gruppe ist in Tabelle 4[3] zusammengestellt.

[3] Anmerkung: n = Zahl der Fälle, m = Insulineinheiten pro kg, σ = mittlere Abweichung der Einzelbeobachtung, ε = mittlerer Fehler, $\varepsilon \cdot 2{,}576$ = signifikanter Unterschied, t = statistische Maßzahl, P = Wahrscheinlichkeit, daß der gefundene Unterschied durch Zufall bedingt ist. Hinsichtlich näherer Einzelheiten wird auf die einschlägige Literatur verwiesen (*Linder*, *Grandjean*).

TABELLE 4

Verhalten der Fälle, bei denen die Komadosis nicht mehr als um 50 Einheiten variiert

	Geschlecht	n	m	σ		ε · 2,576		P
Durchschnittliche	M.:	19	2,37	1,06	0,24	0,62	0,32	0,8
Komadosis	F.:	20	2,28	0,70	0,16	0,41		
Komadosis für	M.:	19	2,31	1,08	0,25	0,64	0,07	0,9
1. Koma	F.:	20	2,29	0,77	0,17	0,44		
Minimale	M.:	19	2,19	1,05	0,24	0,62	0,67	0,5
Komadosis	F.:	20	2,00	0,71	0,16	0,41		
Maximale	M.:	19	2,63	1,14	0,26	0,67	0,20	0,85
Komadosis	F.:	20	2,57	0,73	0,16	0,41		

Die Wahrscheinlichkeit, daß die gefundenen Unterschiede durch Zufall bedingt sind, schwankt zwischen 50% und 90% statt zwischen 0% und 5%. Somit ist also statistisch sichergestellt, daß bei unserem Krankengut kein Unterschied zwischen der für die Männer und für die Frauen nötigen Komadosis besteht. Das gleiche gilt für diejenigen Fälle, bei denen die Komadosis um mehr als 50 Einheiten variiert (Tabelle 5).

TABELLE 5

Fälle, bei denen die Komadosis um mehr als 50 Einheiten schwankt

	Geschlecht	n	m	σ	ε	ε · 2,576	t	P
Durchschnittliche	M.:	33	2,41	0,85	0,15	0,39	1,24	0,2
Komadosis	F.:	35	2,16	0,81	0,14	0,36		
Insulindosis für	M.:	33	2,37	0,87	0,14	0,36	0,81	0,4
1. Koma	F.:	35	2,48	0,83	0,14	0,36		
Minimale	M.:	33	1,59	0,61	0,11	0,28	1,66	0,1
Komadosis	F.:	35	1,34	0,64	0,11	0,28		
Maximale	M.:	33	3,12	0,99	0,17	0,44	0,66	0,5
Komadosis	F.:	35	2,97	0,87	0,15	0,39		

Hier schwankt die Wahrscheinlichkeit eines Zufalles zwischen 10% und 50%, was ebenfalls bedeutet, daß jegliche Differenz irrelevant ist.

Nachdem somit auf Grund unseres Krankengutes hinsichtlich der für das Koma benötigten Insulinmenge keine statistisch erfaßbaren Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden konnten, war noch die Frage offen, ob doch solche Differenzen bestehen, insofern man noch die Konstitution in Betracht zieht. Da verständlicherweise die pyknischen Schizophrenen in der Minderzahl waren, wurde diese Frage lediglich an leptosomen Männern und Frauen überprüft (Tabelle 6).

TABELLE 6

Geschlechtsunterschied in der Insulinkomadosis bei der leptosomen Konstitutionsgruppe

Konstitution		Geschlecht n	durchschnittliche Komadosis	σ	ε	t	P
Leptosome	M.:	15	2,58	1,18	0,30	0,99	0,3
	F.:	20	2,23	0,84	0,19		

Auch hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied. P liegt über 0,05. Ein Geschlechtsunterschied im Insulinbedürfnis hinsichtlich der Komadosis konnte somit nicht gefunden werden.

Nachdem somit bei Berücksichtigung von Konstitution, Gewicht und Geschlecht keine Differenzen hinsichtlich der Komadosis festgestellt werden konnten, wurde sicherheitshalber dieser Frage an Hand des gesamten Krankengutes ohne Aufteilung nach Geschlecht nachgegangen. Würden sich hier am größeren Material eindeutige Konstitutionsunterschiede herausstellen, so müßten bei den Ergebnissen bezeichnende Differenzen bei der statistischen Maßzahl t und der Wahrscheinlichkeitszahl P auftreten. Eine allgemeine Zusammenstellung gibt Tabelle 7 wieder.

TABELLE 7

Beziehung zwischen Insulinmengen pro kg Körpergewicht und Konstitution (siehe Text)

Konstitution	n	m	σ		t	P
Athletiker	22	2,22 E/kg	0,77	0,16	1,08	0,3
Pykniker	23	2,48 E/kg	0,85	0,18	0,23	0,8
Leptosome	35	2,31 E/kg	0,93	0,16		

Es handelt sich dabei, wie gesagt, um den Versuch, die zum Koma nötige durchschnittliche Insulinmenge mit dem mittleren Körpergewicht während der Komaperiode mit der Konstitution in Beziehung zu setzen. Auch hier dürfte aus unseren Untersuchungen eindeutig hervorgehen, daß jeglicher Unterschied durch Zufall bedingt ist. Zwischen Pyknikern und Leptosomen beträgt die Wahrscheinlichkeit eines Zufalles sogar 80% bei einem P von 0,8!

Die scheinbar niedrige Insulinkomadosis der Athletiker (2,22 E/kg) legt den Gedanken nahe, ob das Resultat nicht durch Altersfaktoren bedingt sein könnte. Findet doch *Winkler* bei seinen Leptosomen mit zunehmendem Alter eine Abnahme der für das Koma nötigen Anfangsdosis. Bei Pyknikern konnte *Winkler* eine solche Abnahme erst jenseits des 40. Altersjahres feststellen, wobei allerdings in seiner Tabelle das Körpergewicht nicht berücksichtigt wurde.

Wir haben daher zum Schluß unser Beobachtungsgut ebenfalls in Gruppen je nach Alter unterteilt und, soweit es die Zahl der Fälle erlaubte, statistisch ausgewertet (Tabelle 8).

TABELLE 8

Abhängigkeit der mittleren Insulinkomadosis pro kg Körpergewicht von Konstitution und Alter

Konstitution	Alter	Fälle	Mittl. Ins.-dosis/Koma	Mittl. Ins.-dosis/kg	σ		t	P
Leptosome	15—29	11	146					
	30—39	8	160					
	40—55	15	117	2,03	0,99	0,26		
Pykniker	15—29	3	131				1,48	0,2
	30—39	5	171					
	40—55	13	180	2,57	0,95	0,26		
Athletiker	15—29	14	163					
	30—39	6	152					
	40—55	5	138					

In den Altersgruppen zwischen 30 und 40 Jahren weist die mittlere Insulindosis keine wesentliche Differenz auf. Anders verhält es sich bei der Gruppe zwischen 40 und 55 Jahren, in der die mittlere Insulinkomadosis bei Leptosomen 117 Einheiten, bei Pyknikern 180 Einheiten und bei Athletikern einen Zwischenwert von 138 Einheiten beträgt. Man würde danach ohne statistische Auswertung zunächst annehmen, daß hier tatsächlich im Sinne von *Winkler* Konstitutionsunterschiede vorliegen, um so mehr als es sich bei Leptosomen und Pyknikern um eine ähnliche Anzahl Fälle handelt. Berechnen wir hingegen diese Verhältnisse statistisch bezogen auf das mittlere Körpergewicht während der Komaperiode, so resultiert ein P von 0,2; die so gewaltige Differenz zwischen 117 und 180 Einheiten Insulin zwischen Leptosomen und Pyknikern läßt sich damit zwanglos auf das verschiedene Körpergewicht gerade dieser Altersklasse beziehen.

Auf Grund unseres Krankengutes ist somit keine Möglichkeit gegeben, daß es sich bei den scheinbaren Differenzen um signifikante Unterschiede handelt. Mit anderen Worten, wir können bei unseren Patienten keine Abhängigkeit der Insulinkomadosis von Konstitution oder Alter beweisen.

Man könnte nun allerdings den Einwand machen, daß dreizehn bzw. fünfzehn Fälle zu kleine Gruppen darstellen, um zum vorliegenden Problem Stellung zu nehmen. Immerhin ist zu bedenken, daß bei der von uns gewählten statistischen Methode (*Linder*, *Grandjean*) Zahlengruppen, die den unseren entsprechen, bereits genügen sollten, um festzustellen, ob auf Grund des P-Wertes die

Wahrscheinlichkeit einer Differenz als charakteristisch angesprochen werden kann. Auf Tabelle 8 müßte man dann aber ein P von 0,05 statt ein solches von 0,2 finden, um eine Signifikanz im Sinne eines Konstitutionsunterschiedes zu erweisen.

Mit allem Vorbehalt darf daher wohl der Schluß gezogen werden, daß die Konstitution bei Einbeziehung von Alter und Körpergewicht für die Höhe der Insulinkomadosis nicht von wesentlicher Bedeutung sein dürfte.

Diskussion

Auf Grund der Ergebnisse der modernen konstitutionsbiologischen Forschung wäre es keineswegs fernliegend, etwa a priori anzunehmen, daß die Insulindosis, die zur Erzielung eines hypoglykämischen Komas benötigt wird, je nach Konstitution differiert. So hat ja auch *W. Winkler* erst kürzlich an Hand des Krankengutes der *Kretschmer*schen Klinik darauf hingewiesen, «daß die *Insulintoleranz der Leptosomen*, gemessen an der Höhe der Insulinschockdosis, bedeutend geringer ist als die der Pykniker, ohne daß diese Unterschiede durch Körpergewicht oder Alter zustande kämen!» «Die Athletiker liegen», sagt *Winkler*, «mit ihrer Insulintoleranz zwischen den Leptosomen und Pyknikern.»

Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der erwähnten Insulintoleranz wurden auf konstitutionstypische Unterschiede in der Funktion des kontrainsulären Systems zurückgeführt, wobei nicht nur an das Adrenalsystem und den Sympathikus, sondern vor allem an das Hypophysenzwischenhirnsystem gedacht wurde.

Diese Feststellungen und Deutungen sind um so beachtlicher, als sie gleichsam eine Ergänzung jener Ergebnisse darstellen, die mittels Belastungsproben bzw. pharmakodynamischen Tests früher von *Hirsch*, *Kuras*, *Mall*, *Winkler* und anderen festgestellt worden sind. Im gleichen Sinne fand auch *Solms* mit seinem Hydergin-Glukosetest bei Gesunden zwischen leptomorphen und pyknomorphen Extremtypen deutliche konstitutionelle Unterschiede. Abgesehen von diesen Belastungsproben liegen aber noch weitere Anhaltspunkte vor, die von vornherein die *Winkler*schen Feststellungen hinsichtlich der Insulinkomadosis verständlich machen könnten. In diesem Sinne sei vor allem an die bereits zitierten Untersuchungen *Malls* bezüglich der differenten Eiweißappetenz bei den verschiedenen Konstitutionen erinnert. *Mall* hat diese gesteigerte Eiweißbedürftigkeit der Pykniker bekanntlich mit der geringen antitryptischen Kraft ihres Blutes in Beziehung gesetzt und bei Bestimmung des

Eiweißgehaltes bei Pyknikern einen eher niedrigeren Spiegel im Blutserum als zum Beispiel bei Leptosomen konstatiert. Bei der Kompliziertheit des ganzen Fragekomplexes wird es von Interesse sein, in Zukunft den Eiweißhaushalt noch hinsichtlich anderer Aspekte (genaue Kontrolle der Eiweißverbrennung pro Tag bei Standardernährung) zu überprüfen.

Daß konstitutionsbiologische Unterschiede bestehen, läßt sich ja in den heterogensten Gebieten immer wieder feststellen. So wies beispielsweise *R. Levi* darauf hin, daß offenbar der Pykniker bei auftretendem Herzinfarkt im Durchschnitt eine bessere Prognose aufweist als der Leptosome, eine Feststellung, die im Rahmen der Frage Konstitution und Widerstandsfähigkeit weitere Beachtung verdient.

Obwohl wir nach allem glaubten vermuten zu können, daß eine Nachprüfung der *Winkler*schen Untersuchungen betreffs der geringeren Insulintoleranz der Leptosomen gegenüber Pyknikern auch bei Prüfung unseres entsprechenden Krankengutes konstitutionelle Unterschiede aufdecken würde, hat sich herausgestellt, daß dem nicht so ist. Wir kamen, wie aus der statistischen Verarbeitung unseres Patientengutes hervorgeht, vielmehr zum Schluß, daß die Insulinkomadosis in keiner Weise von der Konstitution, von Alter oder Geschlecht abzuhängen scheint. Hingegen konnte nachgewiesen werden, daß die wechselnde Insulinkomadosis im Grunde offenbar lediglich in Abhängigkeit vom Körpergewicht steht. So wurde festgestellt, daß der Organismus, gleichviel welchen Geschlechtes oder Alters, durchschnittlich 2,2—2,4 Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht benötigt, um eine Hypoglykämie bis zum Koma — gemessen unter anderem an der beginnenden Aufhebung des Cornealreflexes — auszulösen. Diese Zahlen gelten selbstredend nur für alle jene Fälle, bei denen keine sogenannte Sensibilisierung statthatte. Nach einer solchen «Sensibilisierung» genügen bekanntlich weit geringere Insulinmengen, um den gleichen pharmakologischen Effekt zu erzielen. Wir haben es hier aber mit einem pathologischen Phänomen, dem schon früher erwähnten «Ermüdungssyndrom», zu tun. Um die dadurch mögliche Fehlerquelle unserer statistischen Berechnungen auszuschließen, wurden jene Fälle, die während der Insulinkomaperiode Dosen benötigten, die über 50 Einheiten schwankten, gesondert von den übrigen Fällen beurteilt (vgl. Tabelle 5). Aber auch hier kamen wir prinzipiell zum gleichen Resultat.

Da somit unsere Ergebnisse von denjenigen *Winklers* grundsätzlich abweichen, mußte man sich fragen, welche Ursachen dieser prinzipiellen Differenz zugrunde liegen.

Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man uns zunächst entgegenhalten, daß *Winkler* ein weit größeres Krankengut seiner statistischen Verarbeitung zugrunde legte als wir. *Winkler* stützt sich auf 817 Fälle, wir selbst aber nur auf 107. Diese Differenz vermindert sich auch kaum, wenn wir das Vergleichsmaterial an reinen Konstitutionstypen (*Winkler* 527, wir 80) in Betracht ziehen. Da nun *Winkler* sein Krankengut in kleinere Gruppen — Abstufung je nach Körpergewicht von fünf zu fünf Kilogramm — unterteilt, resultieren auch bei ihm häufig der Statistik zugrunde gelegte Zahlen, die den unsrigen entsprechen. Die Differenzen zwischen *Winkler* und uns können daher schon aus diesem Grunde trotz dem Unterschied des Gesamtmaterials kaum für das verschiedene Ergebnis verantwortlich gemacht werden.

Bei der Suche nach den Gründen des prinzipiellen Unterschiedes zwischen den *Winkler*schen Ergebnissen und den unsrigen sind wir auf folgende Punkte gestoßen:

Im Gegensatz zu *Winkler*, der die Aufhebung des «Anblasreflexes» als Kriterium für die Unterbrechung der Kur nahm, wurde bei unserem Krankengut als erreichtes Koma die eben beginnende Aufhebung des Cornealreflexes zugrunde gelegt. Wichtiger erscheint uns aber, daß *Winkler* bei seinen Berechnungen allein auf *die erstmalige Komadosis* abstellte, während von uns die *mittlere* Komadosis, die auf Grund der *gesamten* Komaperiode berechnet wurde, als Kriterium verwendet wurde. Wir glauben, daß damit wenigstens eine nicht unwichtige Fehlerquelle, da bekanntlich große Schwankungen der Insulinkomadosis während der Kur auftreten, vermieden werden konnte.

Eine noch wesentlichere Differenz in der statistischen Auswertung des Krankengutes liegt aber wohl darin, daß *Winkler* einmal nur Gewicht und Konstitution, ein anderes Mal nur Alter und Konstitution ohne Berücksichtigung des Körpergewichtes in Beziehung setzte. Bei der Berücksichtigung des Gewichtes teilte er seine Fälle in Klassen von 5 zu 5 Kilogramm ein. Dieses Vorgehen dürfte, soweit wir sehen, zu Fehlern führen, während eine In-Beziehung-Setzung von Insulineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht den Anforderungen für derartige Berechnungen wohl eher gerecht wird. Dabei haben wir im Gegensatz zu *Winkler* das mittlere Körpergewicht während der Komaperiode berücksichtigt. Endlich hat *Winkler* bei der Beurteilung der Frage Alter und Konstitution hinsichtlich der Insulinkomadosis die Gewichtsverhältnisse völlig außer acht gelassen. Dies dürfte wohl die Ursache sein, daß er je nach Alter bei den verschiedenen Konstitutionen verschiedene Insulin-

komadosen feststellte. Bei der gleichzeitigen Berücksichtigung des Gewichtes hat sich jedoch herausgestellt, daß nicht etwa die Insulindosis mit zunehmendem Alter eine Veränderung erfährt, sondern daß sie eben mit dem Körpergewicht zusammenhängt und sowohl beim Leptosomen wie auch beim Pykniker letzten Endes — wenn wir die Insulinmenge pro Kilogramm Körpergewicht berechnen — stets die nämliche bleibt.

Wir sind uns wohl bewußt, mit welcher Vorsicht und Kritik eine statistische Verarbeitung von pharmakologischen Effekten beim Menschen gewürdigt werden müssen; dies gilt noch in vermehrtem Maße, wenn es sich um ein derartig kompliziertes pathophysiologisches Geschehen wie bei Schizophrenen handelt. Wenn wir aber trotzdem unser relativ kleines Material den *Winkler*schen Ergebnissen gegenüberstellen, so soll damit noch nichts Endgültiges über die Frage Konstitution und Insulinkomadosis ausgesagt werden. Im Hinblick auf das vielleicht überraschende Resultat unserer Untersuchungen kommt es uns mehr darauf an, zu weiteren Untersuchungen hinsichtlich der Insulintoleranz anzuregen und auf Punkte hinzuweisen, die bei der Beurteilung dieser Frage wichtig erscheinen.

Zusammenfassung

1. 107 Patienten, darunter 80 reine Konstitutionstypen mit zusammen 3734 Komata, wurden hinsichtlich ihres für das Verschwinden der Cornealreflexe nötigen Insulinbedarfes untersucht.
2. Als Kriterium wurde die mittlere Insulinkomadosis in Hinsicht auf das mittlere Kurgewicht während der Komaperiode herangezogen. Sie beträgt etwa 2,2—2,4 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht.
3. Die mittlere Insulinkomadosis erscheint unabhängig von Geschlecht, Alter und Konstitution. Die statistische Auswertung ließ vielmehr lediglich eine Abhängigkeit der Komadosis vom Körpergewicht erkennen.
4. Unsere Ergebnisse werden in Zusammenhang mit denjenigen von anderen Autoren diskutiert und auf die Kompliziertheit der für den Ausfall der Resultate verantwortlichen Ursachen hingewiesen.

Summary

1. The dosage of insulin needed for disappearance of the corneal reflex was studied in 107 patients with 3734 comata. 80 of these patients had pure constitutional types.

2. The average insulin-coma dosage is about 2.2—2.4 units per kilo body weight.
3. The average insulin coma dosage is independent of sex, age, constitution. Statistically only a relation to body weight was found.
4. The results are compared with those of other authors. The complexity of the relevant factors is outlined.

Résumé

1. L'auteur a recherché chez 107 patients, parmi lesquels 80 types constitutionnels purs, soit au total 3734 comas, la quantité d'insuline nécessaire pour obtenir la disparition des réflexes cornéens.
2. Le critère considéré est la dose moyenne nécessaire au coma insulinique par rapport au poids moyen au cours du traitement pendant la période des comas. Cette dose s'élève à environ 2,2 à 2,4 U. par kg. de poids corporel.
3. La dose moyenne d'insuline semble indépendante du sexe, de l'âge et de la constitution. L'interprétation statistique indique plutôt une relation de la dose coma avec le poids corporel.
4. Les résultats sont comparés avec ceux d'autres auteurs; l'auteur insiste sur la complexité des facteurs responsables des résultats.

LITERATUR

Abderhalden E.: Fermentforschg. *14*, 357, 1935. – *Abderhalden E. u. R.:* Z. Altersforschg. *3*, 8, 1941. – *Bennhold, Kylin, Rusznyak:* Die Einweißkörper des Blutplasmas, Th. Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1938. – *Bennhold H.:* Erg. Inn. Med. *42*, 273, 1932. – *Berenstein u. Levi:* Schw. Med. Wschr. *49*, 1200, 1948. – *Catsch* zit. nach Kretschmer. – *v. Farkas* zit. nach Köppel S. 229. – *Georgi F.:* Schw. Med. Wschr. *79*, 121, 1949. – *Georgi F.:* Schw. Med. Wschr. *84*, 129, 1950. – *Grandjean E.:* Ref. Med. Biol. Ges. St. Gallen, 1938. – *Hirsch O.:* Z. Neur. *140*, 710, 1932. – *Kuras B.:* Z. Neur. *168*, 415, 1940. – *Köppel J.:* Z. Altersforschg. *2*, 220, 1940. – *Lepeschkin, Rusziczka* zit. nach Köppel S. 229. – *Kretschmer E.:* Körperbau und Charakter, 19. Aufl. Berlin, Springer, 1938. – *Levi R.:* Schw. Med. Wschr. *3*, 71, 1941. – *Levi R.:* Schw. Med. Wschr. *74*, 912, 1944. – *Levi R. u. Berenstein S.:* Schw. Med. Wschr. *49*, 1200, 1948. – *Linder A.:* Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure, Basel 1945. – *Mall G.* zit. nach Kretschmer. – *Mall G.:* Z. Neur. *171*, 685, 1941. – *Mall G.:* Z. Neur. *172*, 731, 1944. – *Müller R.:* Nervenarzt *11*, 369, 1936. – *Solms H.:* Schweiz. Arch. f. Neurol. und Psych. *65*, 1, 1950. – *Winkler W.:* Zeitschr. Neur. und Psych. *1*, 74, 1944. – *Winkler W.:* Dtsch. Arch. Klin. Med. *197*, 178, 1950.